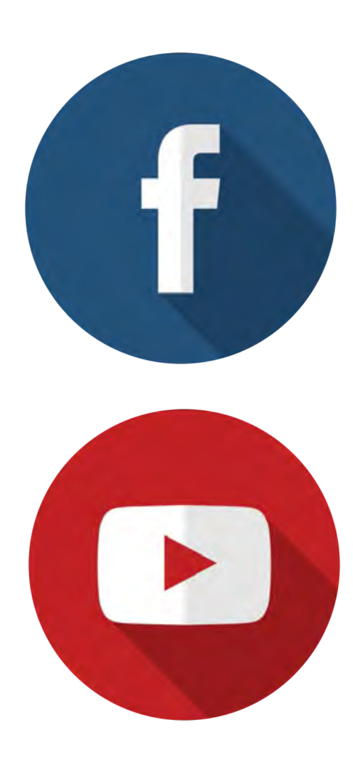
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







Le lymphocyte B et BCR

Pr N.KECHOUT

3ème année de Médecine

Année universitaire 2016/2017

I-Introduction

- Les lymphocytes B (LB) représentent 10 à 15 % des lymphocytes circulants.

-Ils sont le support de la réponse humorale.

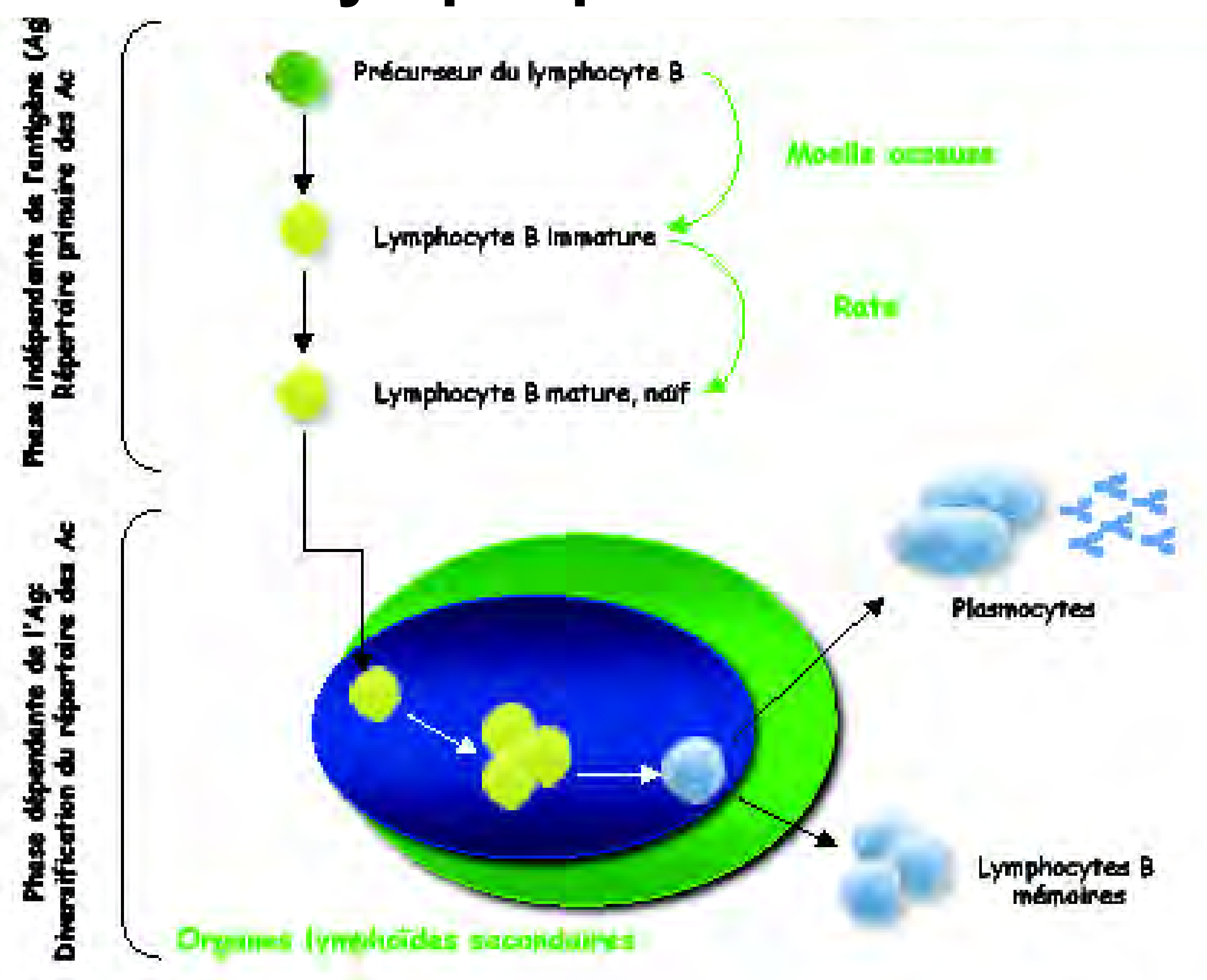
- Ils sont à l'origine de la **synthèse d'Immunoglobulines** (Ig) :
  Sous forme soluble: Anticorps (Ac)
  Sous forme membranaire: B Cell Receptor (BCR)

- Cette immunité est transférable par le sérum.

II- Lymphopoïèse B

	Phase indépendante de l'antigène	Phase dépendante de l'antigène
Localisation	Sac vitellin, foie fœtal, moelle osseuse	Organes lymphoides secondaires
Mécanismes moléculaires impliqués	Réarrangement des gènes des immunoglobulines	Hypermutations somatiques, switch

II- Lymphopoïèse B



II- Lymphopoïèse B

- Elle est caractérisée par l'expression-disparition séquentielle de facteurs de transcription et de marqueurs de surface qui nous permettent d'identifier le stade de maturation. La différenciation-maturation des LB à partir de CSH, se déroule dans la moelle osseuse (MO).

- 75% des cellules B en cours de différenciation médullaire, meurent par apoptose.

- Les interactions entre les cellules B et les cellules stromales assurent une forme de sélection positive permettant à une minorité de cellules B ayant subi **un réarrangement productif** des gènes d'Ig de poursuivre leur maturation.

II- Lymphopoïèse B

Les LB auto réactifs subiront une sélection négative et meurent par apoptose dans la MO.

Le progéniteur lymphoïde B qui dérive de la cellule souche hématopoïétique (CSH), passe par différents stades de maturation :

1- Stade pro B :

Les gènes des Ig ne sont pas réarrangés, ils sont en configuration germinale.
A ce stade apparaissent les marqueurs:
- CD19,
- CD79a/CD79b ou Igα/Igβ: constituant le module de transduction du signal.

II- Lymphopoïèse B

2- Stade pré B :

A ce stade:
- les gènes de la chaîne lourde mu (μ) sont réarrangés.
- les marqueurs: CD20,CD22 sont exprimés.

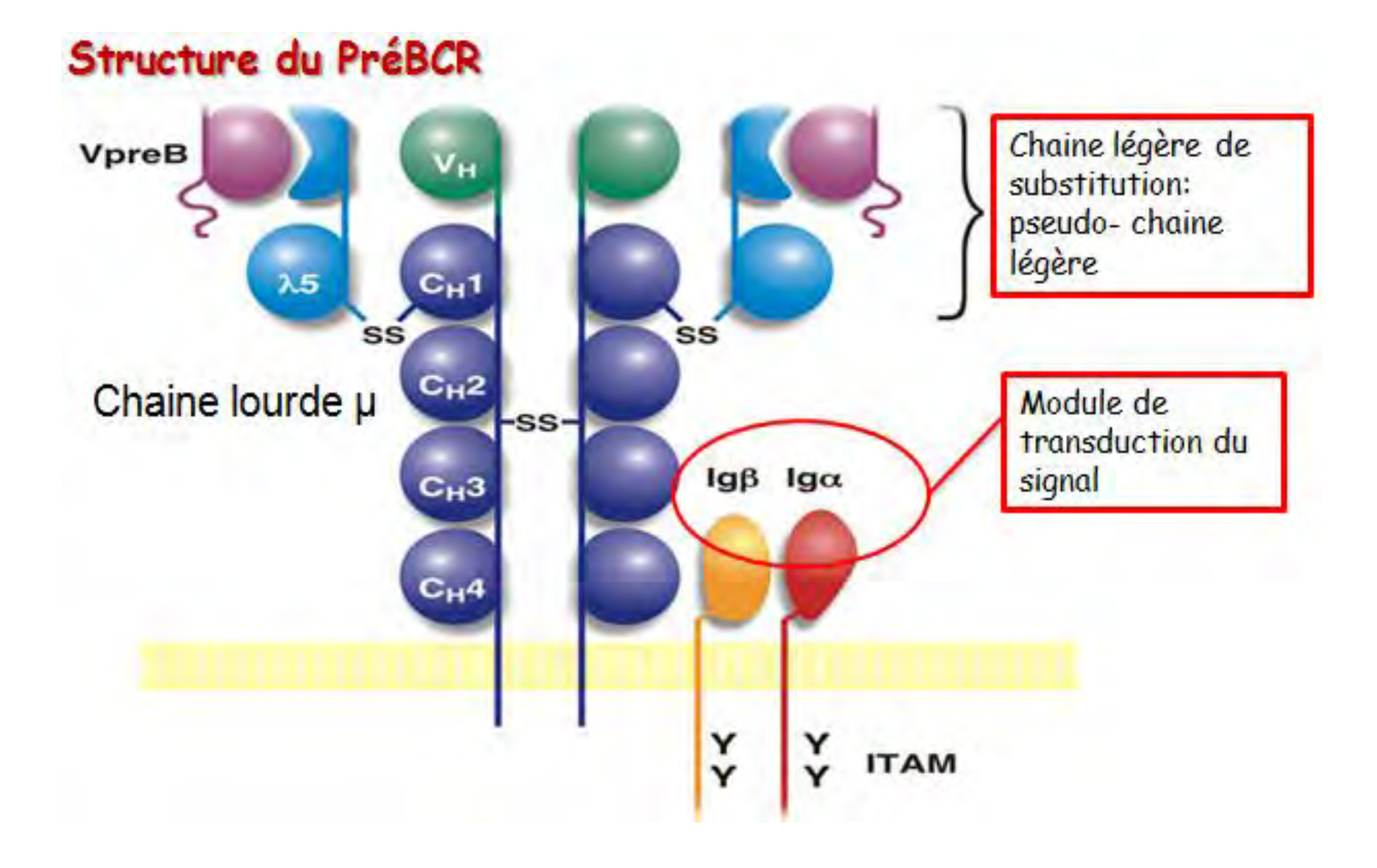
On distingue:

→ Stade pré B I: la chaîne μ est intra cytoplasmique.

→ Stade pré B II : la chaîne μ est exprimée à la surface en faible quantité en association avec une pseudo chaîne légère: (constituée d'un domaine variable Vpré β et d'un domaine constant λ5).

Cette association forme le pré- BCR, indispensable pour la poursuite de la maturation du lymphocyte B et les gènes codant la chaine légère débutent leur réarrangement.

II- Lymphopoïèse B



II- Lymphopoïèse B

3- <u>Stade B immature</u>:

• A ce stade, la chaîne légère est réarrangée, elle s'associe avec la chaîne lourde μ pour constituer un BCR fait d'une IgM de surface.

• Les LB immatures quittent la MO, passent dans la circulation sanguine et finissent leur différenciation dans la rate.

II- Lymphopoïèse B

4- Stade B mature :

• Dans la rate, les lymphocytes B immatures acquièrent l'IgD de surface pour devenir matures. Ce sont les LB naïfs fonctionnels exprimant IgM et IgD de surface,

• Les LB matures colonisent par la suite les zones B dépendantes des organes lymphoïdes périphériques (OLP) et s'organisent en follicules primaires.

III-Principaux marqueurs de surface du LB:

1- B cell receptor (BCR)

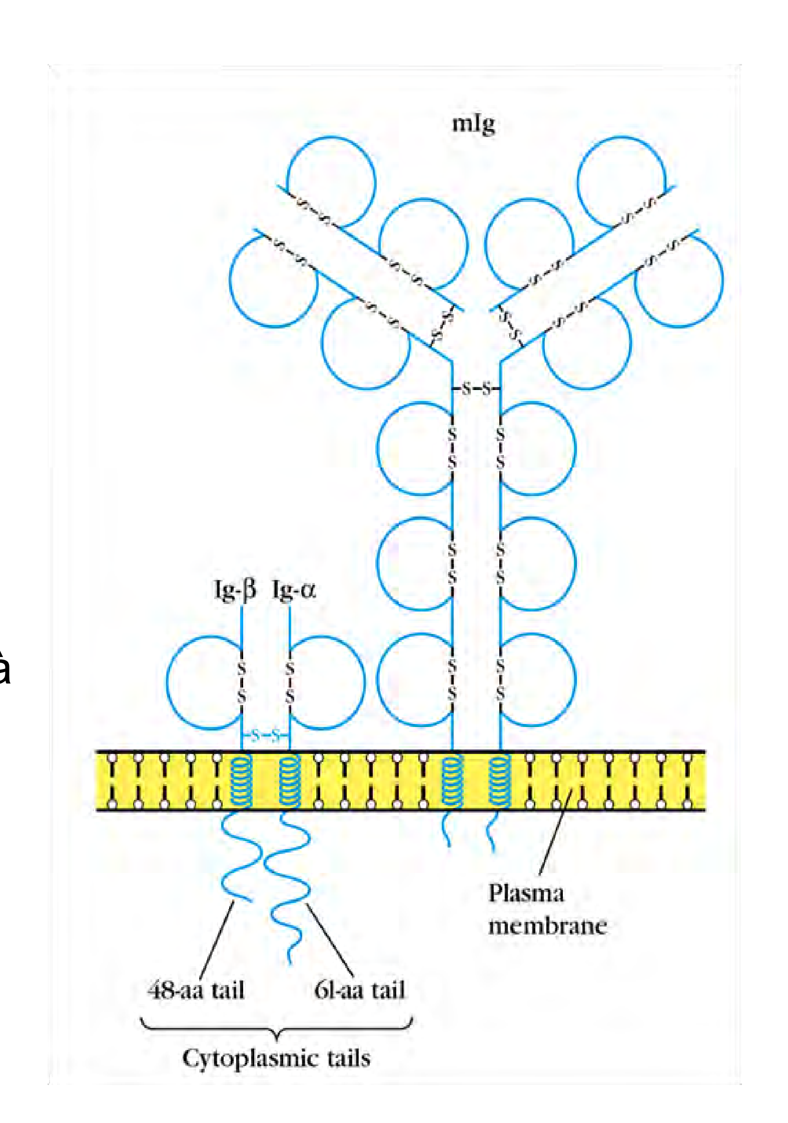
- Elément fonctionnel majeur de la lignée B, marqueur le plus spécifique .

- L'expression du BCR est restreinte aux LB.

- Le complexe moléculaire BCR comprend:

A- Un module de reconnaissance, constitué d'une molécule d'Ig de membrane (mIg) dont la structure est identique à celle des Ac solubles à l'exception de l'extrémité C terminale des chaînes lourdes (H) qui possède:

- une région transmembranaire (TM) formée d'une vingtaine d'acides aminés.
- une très courte région cytoplasmique.



III- Principaux marqueurs de surface du LB

- Le BCR des lymphocytes B matures comporte une IgM et une IgD membranaires (IgMm, IgDm) qui possèdent la même chaîne légère et le même domaine VH (même spécificité antigénique).

- Les chaînes **μ** et **δ** résultent de l'épissage alternatif d'un même ARN primaire contenant les deux transcrits : **Cμ** et **Cδ**.

- Les IgM membranaires sont monomériques (μ2 L2)

- Le BCR des lymphocytes B mémoires ne comportent pas d'IgDm et comportent en général, une seule classe d'Ig (IgG, IgA ou IgE).

III- Principaux marqueurs de surface du LB

B- Un module de transduction du signal d'activation :

- Il s'agit d'un hétérodimère formé des molécules transmembranaires Igα (CD79a) et Igβ (CD79b) liées par un pont S-S.

-L'hétérodimère Igα/Igβ assure la transduction du signal induit par la reconnaissance spécifique d'un Ag par les domaines variables de l'Ig de surface.
Igα/Igβ possèdent dans leurs régions cytoplasmiques des motifs **ITAM** qui servent de substrats pour les protéines tyrosine kinase, intervenant dans la signalisation intracellulaire.

III- Principaux marqueurs de surface du LB

• **CD19:** B (100%), c'est le meilleure marqueur des LB (identification et numération de ces cellules). Il est exprimé très tôt au cours de la différenciation pour disparaître au stade de plasmocyte.

. **CD20:** B (à partir de stade pré-B).

.**CD21:** transmission d'un signal de co-stimulation, conduisant à une protection vis à vis de l'apoptose des LB, et à une hyper expression des CD80, CD86, CD23

. **CD 23:** (FCεR-IIa), molécule de prolifération des LB activés.

• **CD40:** intervient dans l'interaction LT-LB en se liant à son ligand CD40 ligand. Cette interaction est nécessaire pour la commutation isotypique (switch) aboutissant à la synthèse d'IgG, IgA, IgE.

III- Principaux marqueurs de surface du LB

3- Les molécules d'adhésion:

LFA-1, LFA-3, VLA-1

4- Autres:

Molécules HLA-I: expression constitutive

Molécules HLA-II: expression constitutive

IV- Activation des LB :

Contrairement aux LT, les LB reconnaissent l'Ag natif sans présentation.

La différenciation terminale des LB conduit à la formation de:

→ ***Plasmocytes***: sécrétant des Ac.

→ ***LB mémoires.***

Au niveau de la zone B des organes lymphoides secondaires, les follicules primaires en réponse à une stimulation antigénique, se transforment en follicules secondaires avec formation d'un centre germinatif (CG) qui comporte une zone sombre et une zone claire).

Les lymphocytes du centre germinatif se regroupent en:

- Centroblastes: grandes cellules de la zone sombre.
- Centrocytes: petites cellules de la zone claire.

IV- Activation des LB :

Le centre germinatif est entouré d'un manteau de lymphocytes, composé essentiellement de LB IgM+ IgD+. On y retrouve également les cellules dendritiques folliculaires (CDF), TCD4+ et quelques macrophages.

Le centre germinatif est le siège de 3 phénomènes essentiels:
- Génération de lymphocytes B mémoires
- Maturation d'affinité
- Commutation de classe d'Ig: switch

V- Cinétique de la réponse Ac:

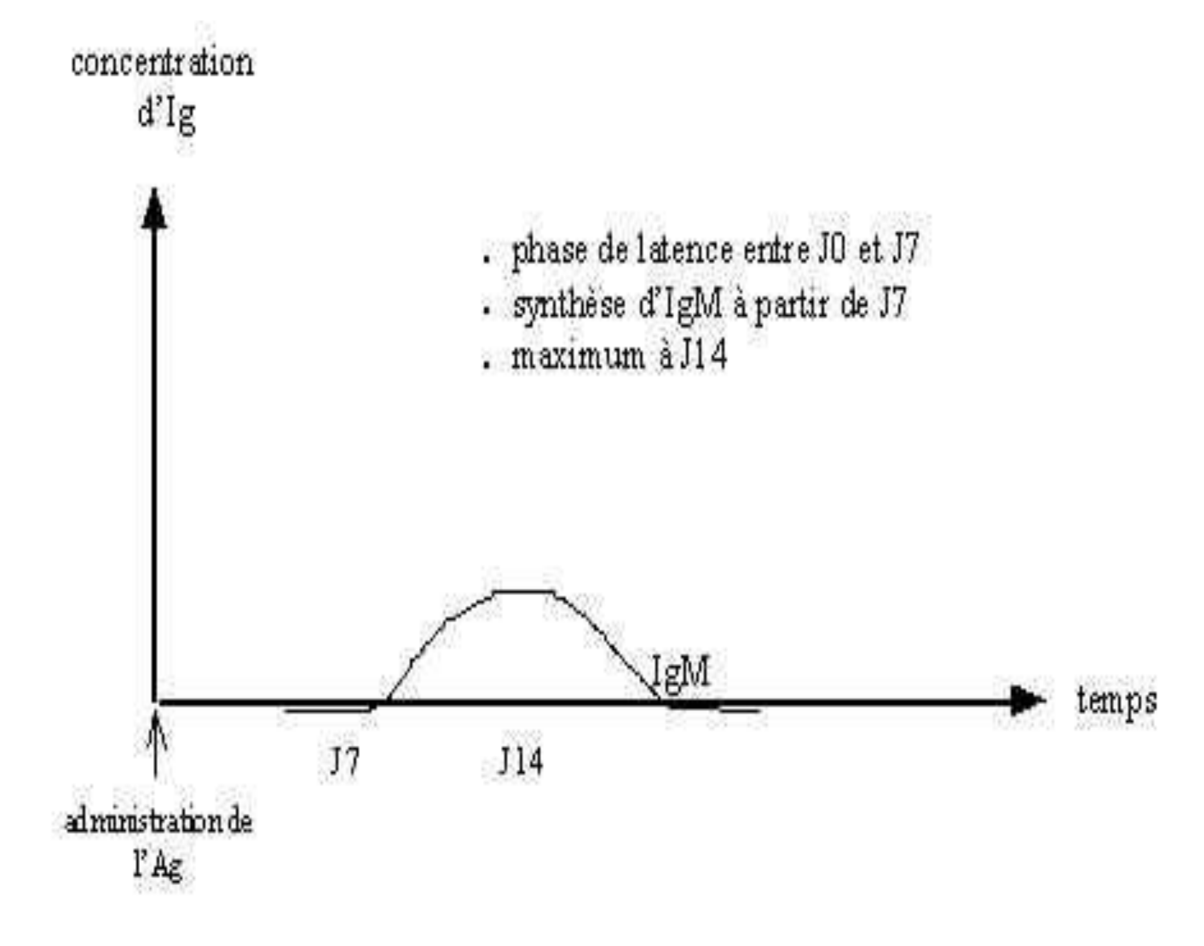
- Après la première administration de l'Ag, il y a une phase de latence initiale où l'on ne détecte pas d'Ac, puis le titre d'Ac augmente de façon exponentielle, atteint une phase de plateau et diminue.

- L'isotype produit est l'**IgM**. Cette réponse Ac induite par une première administration d'Ag est appelée: **réponse primaire**.

V- Cinétique de la réponse Ac:

1/ La réponse primaire:

- *dose faible:*



V- Cinétique de la réponse Ac:

- Lors d'une injection ultérieure de l'Ag (même Ag); il se produit une **réponse secondaire,** où la phase de latence est raccourcie, le titre d'Ac est 10 fois plus élevé, le plateau dure plus longtemps et décroît plus lentement.

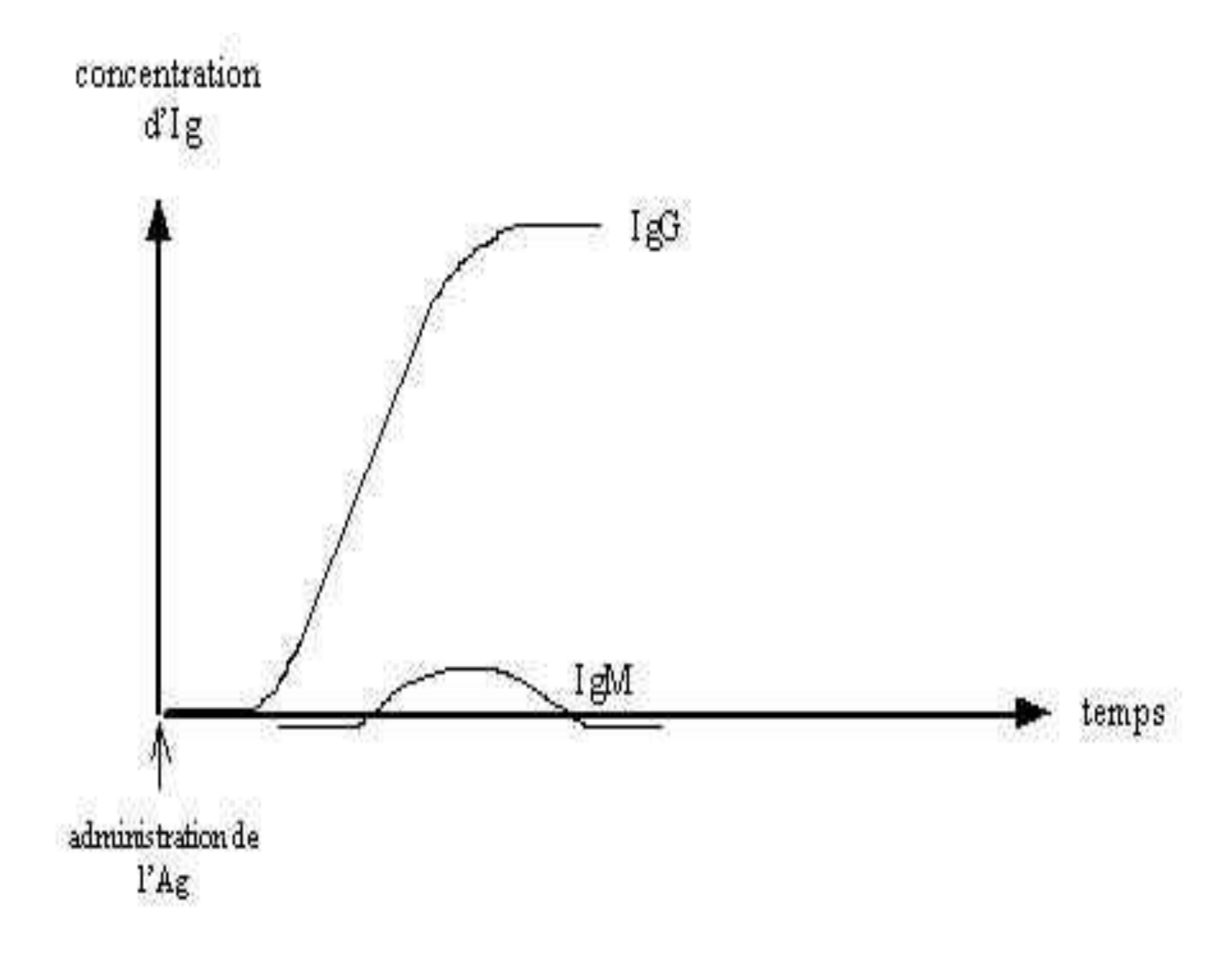
- L'isotype produit est l'**IgG** (commutation isotypique ou switch).

- Cette commutation nécessite la coopération des LT et l'intervention des cytokines.

- Il y a également une maturation d'affinité (mutations somatiques des gènes des Ig)

V- Cinétique de la réponse Ac:

2/ la réponse secondaire:



VI- Réponse à un antigène thymo-indépendant :

- La majorité des réponses à un Ag, résulte de sa reconnaissance par les LT et LB, ils sont dits: ***T dépendants.***

- Il existe un petit nombre d'Ag qui induisent une réponse B sans coopération des LT, ils sont dits : Ag ***T indépendants***.

Caractéristiques des Ag T indépendants :

- Sont fait de déterminants répétitifs.
- Sont généralement de nature polysaccharidique.
- N'induisent pas de mémoire.
- Induisent une réponse faible, l'isotype produit est l'IgM en réponse primaire et secondaire.

VII-Conclusion

Les lymphocytes B sont les cellules clé de la réponse immunitaire adaptative à médiation humorale

Rôle dans l'élimination/neutralisation des agents pathogènes à multiplication EXTRACELLULAIRE